(Aus der Medizinschule der Universität in Louisville, Kentucky, Verein. Staaten, Abtlg. für Physiologie und Pharmakologie)

Ueber die Ursache der Neoplasie

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der

Medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Berlin

vorgelegt von

Dr. phil. R. Beutner
aus Berlin

Tag der Promotion: 16. Oktober 1926.

Gebrüder Hoffmann, Charlottenburg, Schillerstr. 44

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin
Dekan: Prof. Dr. Arndt
Referenten: Prof. Dr. F. Kraus

Sonderabdruck aus der Zeitschrift für Krebsforschung. Bd. 24, Heft 1.
Verlag von Julius Springer, Berlin W 9.

(Aus der Abteilung für Physiologie und Pharmakologie der Medizin-Schule der Universität in Louisville U. S. A.)

Über die Ursache der Neoplasie.

Von
R. Beutner.

(Eingegangen am 31. August 1926.)

Über die physikalische Natur der Zellteilung sind wir noch völlig im Dunkel, und doch wäre es unerläßlich, hierüber etwas zu wissen, ehe man eine Krebstheorie aufstellt.

Morphologische Theorien.

Die meisten bisherigen Erklärungsversuche sind vorwiegend morphologisch, insofern sie in einer hypothetischen Krebszelle von besonderer Struktur die Ursache der Neoplasie sehen, so z. B. auch *Boveris* Theorie. *Th. Boveri*[1]) erforschte die Entwicklung der Eier gewisser niedrigster Lebewesen, welche eines Teils ihrer Chromosomen künstlich beraubt waren. Hierbei beobachtete er die Bildung einer eigenartigen Zellenanordnung, welche an die atypische Zellenanordnung bei bösartigen Neubildungen erinnerte. Hieraus schloß er auf die Zerstörung gewisser Chromosomen als Ursache des Krebses:

„Eine Erkrankung bestimmter Chromosomen auf Grund einer erblichen Disposition, eine Zerstörung dieser Chromosomen durch intracellulare Parasiten, äußere Einwirkungen, welche auf gewisse Chromosomen verderblich wirken, während sie andere nicht angreifen, solche und andere Momente, könnten als geschwulsterregend in Betracht kommen." — „Es gibt Fälle, wo die Abweichung darin besteht, daß die in der normalen Entwicklung streng epithelial angeordneten Zellen ihren Zusammenhang aufgeben, eine Eigentümlichkeit, die an das Verhalten maligner Tumoren erinnert."

Daß die atypische Zellanordnung einem Cytologen als die auffallendste Erscheinung bei bösartigen Neubildungen ins Auge fällt, ist leicht verständlich, aber von einem allgemeinen Standpunkt aus gesehen, muß man den aktiven Prozeß der Wucherung als das wesentliche Merkmal ansehen. Die atypische Zellanordnung erscheint dann als die Folge, nicht als die Ursache der übertriebenen Wucherung. Wenn wir durch künstliche Mittel, so wie *Boveri*, eine atypische, krebsähnliche Zellanordnung hervorrufen können, so wissen wir noch gar nicht, ob die betreffenden speziellen Mittel mit der Ursache der Wucherung wirklich etwas zu tun haben, denn die Wucherung ist doch wahrscheinlich

das Primäre. *Boveri* jedoch scheint geneigt zu sein, seine Schlußfolgerungen bis zum Äußersten zu verfolgen. Aus der Tatsache, daß eine Beschädigung des Kerns nicht wiederhergestellt werden kann, folgert er, daß eine therapeutische Behandlung des Krebses unmöglich wäre. Ferner folgerte er aus dem Umstand, daß eine geringfügige Verletzung eines Chromosoms von unberechenbaren Zufällen abhängen kann, auf ein völlig unvorhergesehenes, gewissermaßen kapriziöses Auftreten maligner Tumoren.

Boveris Theorie kann gewissermaßen als der Gipfelpunkt der heutzutage herrschenden morphologischen Krebstheorien angesehen werden. Mit der mustergültigen Entwicklung der morphologischen Technik hat sich — fast möchte man sagen unbewußt — die Anschauung eingeschlichen, daß die Krebszelle in sich alle Bedingungen beherbergt, die zur Wucherung führen. Deshalb glaubt man, daß die Übertragung einer Geschwulst auf einer Übertragung maligner Zellen beruht, sei es, daß es sich um Metastasen innerhalb desselben Organismus handelt oder um Übertragung von Tier auf Tier. Der Chirurg sieht seine Hauptaufgabe in der radikalen Entfernung aller malignen Zellen und erwartet, daß sich dann keine neuen Krankheitsherde bilden. Die schlagende Ähnlichkeit der Zellen primärer und dazugehöriger metastatischer Tumoren im Mikroskop läßt es uns bei unserer morphologischen Schulung als selbstverständlich erscheinen, daß exquisit maligne Zellen die eigentlichen Träger der Krankheit sind. *Boveris* Theorie gibt dem einen anschaulichen Ausdruck, indem er gewisse morphologische Veränderungen des Zellkerns als Ursache angibt.

Und doch liegt hier wahrscheinlich eine Täuschung vor, denn weiter unten zu beschreibende Versuche deuten an, daß es ausgesprochen maligne *Zellen* nicht gibt. Metastasen beruhen also wahrscheinlich eher auf der Übertragung gewisser ursächlicher Bedingungen.

Die Bedeutung der Versuche über künstliche Parthenogenese.

Virchow war wohl der erste, welcher auf die Ähnlichkeit der Prozesse im befruchteten Ei und in der neoplastischen Zelle hinwies. Im Jahre 1858 machte er hierüber folgende höchst bemerkenswerte Feststellung:

„Gesteht man die Übereinstimmung der pathologischen Neubildung mit der embryonalen zu, so wird das Ei als das Analogon der pathologischen Mutterzelle, die Befruchtung als das Analogon der pathologischen Reizung betrachtet werden müssen. Der Stand dieser Angelegenheit ist durch die Entdeckung des Eindringens der Samenfäden in das Ei nicht wesentlich geändert worden, da ja auch jetzt kein Grund vorliegt, die Samenfäden als den direkten morphologischen Ausgangspunkt für die Entwicklung bestimmter Eiteile zu betrachten. Wenn die Samenfäden sich, wie es scheint, innerhalb des Eies auflösen, so bringen sie in das Innere der Zelle immer nur gewisse chemische Stoffe, welche als spezielle Reize dienen, indem sie neue morphologische Anordnungen hervorrufen. Das Seminium morbi bietet uns dieselben Möglichkeiten . . . . .“[2]).

Mögen auch *Virchows* Ansichten von der völligen Auflösung des Spermatozoön im Ei sich nicht ganz bestätigt haben, so hat er doch die Existenz der chemischen formativen Reizstoffe richtig vorausgeahnt. Ein Menschenalter später erschien ein bedeutender Forscher auf dem Plan, welcher *Virchows* Ideen in einer Reihe erfolgreicher Experimente glänzend bestätigte. *Jacques Loeb* fand die künstliche Parthenogenese, und zeigte damit, daß lösliche Substanzen, nicht Formelemente, den Anstoß zur Entwicklung des Eies geben[3]).

Loeb gelangte zu dieser Entdeckung nicht auf Grund einer zufälligen Beobachtung, vielmehr ausgehend von der Tatsache, daß Eier des Seeigels oder ähnlicher Lebewesen eine Art von Zellteilung durch Behandlung mit gewissen für sie giftigen Salzlösungen zeigen können. Dieses Phänomen war den Zoologen, die sich hiermit speziell befaßt hatten, nichts Neues. *Hertwig* und *Morgan* u. a. hatten es beschrieben. Alle hatten es indes mehr als eine bedeutungslose Kuriosität angesehen; man faßte die Veränderungen des Eies bei Vergiftungen, die wie Zellteilungen aussahen, als „pathologische" auf, als grundverschieden von dem „Lebensvorgang", der sich nach der Befruchtung abspielt, und hielt es für überflüssig, die Erscheinung experimentell weiterzuverfolgen.

In striktem Gegensatz zu dieser Anschauung der herrschenden morphologischen Schule erkannte *Loeb*, daß die Abnormalität des künstlichen Vorganges nur auf mangelhafte experimentelle Methoden zurückzuführen war. In jahrelanger Arbeit konnte er diese verbessern und schließlich die Vervollkommnung so weit zu treiben, daß das nie geahnte Ergebnis möglich wurde, durch Behandlung mit Essigsäure oder Buttersäure und nachfolgende Behandlung mit doppelt salzhaltigem Meerwasser die entwicklungserregende Wirkung des Spermatozoons völlig zu ersetzen.

Das Ergebnis der Experimentalarbeiten über künstliche Parthenogenese.

Loeb[4]), der Pionier des Gebietes, hat eine große Anzahl von Methoden angegeben, das Wesentlichste von allen diesen aber ist die Tatsache, daß die verschiedenartigsten cytolytischen Agentien die Entwicklung des Eies hervorrufen können, — so z. B. Essigsäure, Buttersäure oder andere Säuren, aber auch heterogenetisches Serum oder gewisse Saponine oder andere Lipolytica können verwendet werden.

Die cytolytische Behandlung allein genügt bekanntlich nicht, um beim Seeigelei eine normale Entwicklung hervorzurufen. Nach Bildung einer Befruchtungsmembran zerfällt das Ei gewöhnlich. Eine zweite kompensatorische Behandlung muß nun folgen, wie *Loeb* gefunden hat. Obgleich nun *Loeb* auf die Erforschung dieser kompensatorischen Behandlung viel Mühe verwendet hat, so ist doch ihre wahre Bedeutung

und der Mechanismus ihrer Wirkung dunkel geblieben*). Das hervorragendste, sicher festgestellte Ergebnis der *Loeb*schen Versuche ist also die Tatsache, daß *Cytolyse unter gewissen Umständen eine Entwicklung des Eies einleitet.*

Auch die späteren Forscher über künstliche Parthenogenese haben es in einer großen Mannigfaltigkeit von Versuchen bestätigt gefunden, daß cytolytische Einwirkungen eventuell entwicklungserregend wirken. Besonders amerikanische und französische Forscher waren in dieser Richtung tätig. Genannt seien hier: *Delage*[5]), *Lillie*[6]) und *Herlant*[7]). *Delage* fand, daß verschiedene zellverflüssigende Agentien entwicklungserregend wirken. *Lillie* fand, daß Agentien, welche die Zellpermeabilität erhöhen, ebenso wirken. *Herlant* spricht von einer „Erschütterung des kolloidalen Systems des Eies" als einer wirksamen Unruhe.

Alles dieses deutet auf einen Einfluß cytolytischer Art hin, oder auf eine Auflösung oder teilweise Zerstörung irgendeiner Rindenschicht.

Bei Versuchen mit Froscheiern zeigte es sich, daß sogar eine grob mechanische Durchbohrung der Rindenschicht mit einem Glasfaden hinreicht, um Entwicklung ohne Befruchtung einzuleiten. (Geschlechtsreife Frösche sind so erzeugt worden.) In anderen Fällen (bei Asterias) erwies sich ein Schütteln der Eier als gleichermaßen wirksam. Auch intensive Bestrahlung wirkte (z. B. bei Seidenraupeneiern) oder Elektrolyse (bei Echinodermen).

Alles dies deutet auf oberflächliche Cytolyse.

Versuch der Anwendung auf pathologische Probleme.

Es erscheint sehr gewagt, aus Versuchen an den niedersten Lebensformen irgendwelche Rückschlüsse auf die Natur von Vorgängen in hochspezialisierten Geweben zu machen. Wenn wir uns aber darauf beschränken, solche Rückschlüsse nur in einer sehr allgemeinen Form vorzunehmen, und wenn wir zeigen können, daß es sich hierbei um biologische Vorgänge handelt, die gleichermaßen in jeder Lebensform auftreten, so sind gewisse Folgerungen wohl zulässig.

Nur Rückschlüsse in allgemeiner Art sind gestattet. Die Einzelheiten der Versuchstechnik, wie sie z. B. von *Loeb* für die Seeigeleier ausgearbeitet worden sind, sind für uns bedeutungslos. Dagegen ist die cytolytische Wirkung, welche bei den verschiedensten Versuchen über künstliche Parthenogenese beobachtet worden ist (wie oben gezeigt), ein wichtiger Punkt. Dies dürfte einer allgemeinen Anwendung fähig sein, da es so vielfach bestätigt worden ist. Man kann also folgern, daß *Agentien, welche Zellen zerstören, bei gewisser Modifikation ihrer Einwirkungsbedingungen eine Zellwucherung hervorrufen können*[8]).

Wenn diese Folgerungen zulässig sind, so wäre damit ein theoretischer Fortschritt in einem Problem der allgemeinen Pathologie erzielt, denn strengge-

*) Nach *Loebs* Befund sind nämlich 2 diametral entgegengesetzte kompensatorische Nachbehandlungen möglich und auch einigermaßen gleichwertig. 1. Behandlung mit hypertonischer NaCl-Lösung, was wahrscheinlich durch Vermehrung der Zelloxydation wirkt, und 2. Behandlung mit Cyaniden, was die Oxydation hemmt.

nommen gibt es ja keine wissenschaftliche Erklärung für die Ursache der Regeneration, welche auf die Zerstörung gewöhnlich folgt. Teleologisch kann man es als eine Wiederherstellung des normalen Zustandes oder eine Tendenz dazu auffassen. Diese Auffassung aber — welche an und für sich schon nicht streng wissenschaftlich ist — stößt auf unüberwindliche Schwierigkeiten beim Versuch einer Erklärung bösartiger Neubildungen. Man hat diese als eine übertrieben fortgesetzte Tendenz der Regeneration darzustellen versucht, man hat von „illegitimen" Regenerationsvermögen gesprochen usw., Ausdrücke, welche man als Verlegenheitserklärungen anzusehen hat. Die Versuche an den niedersten Lebensformen enthüllen uns die fundamental wichtige Tatsache, daß zellschädigende (cytolytische) Agentien entweder eine Auflösung *oder* eine Wucherung hervorrufen können, je nach den Bedingungen, wie z. B. die von *Loeb* benutzte Buttersäure entweder Cytolyse oder auch Parthenogenese bewirken kann. Wenn ein unbefruchtetes Ei mittels Buttersäure zur Entwicklung gebracht wird, so wird man für diese Erscheinung nach keiner *teleologischen* Erklärung suchen. Man sollte dies ebensowenig tun bei bösartigen Wucherungen, vielmehr lieber diese beiden Erscheinungen miteinander vergleichen, die künstliche Parthenogenese und neoplastische Proliferation.

Alles dieses bestärkt unsere Auffassung, daß nicht die Zelle selbst die Ursache zur bösartigen Wucherung in sich trägt, daß es also nicht eine typische „Krebszelle" gibt, die sich durch Struktureigentümlichkeiten auszeichnet, wie z. B. *Boveri* annimmt. Vielmehr scheint es auf die Umgebung der Zelle anzukommen. Jede Zelle kann zu wuchern beginnen, wenn sie in ein hierfür günstiges Medium kommt. *Die chemische Zusammensetzung der Körperflüssigkeiten erscheint uns also als die wahre Ursache der wahrnehmbaren morphologischen Veränderungen.*

Ob nun die Wucherung einer Zelle bösartig ist oder nicht, würde nach dieser Auffassung ganz davon abhängen, ob die proliferationsfördernde Zusammensetzung des Mediums persistiert oder nicht. In der fortwährenden Aufrechterhaltung einer Zusammensetzung der Gewebsflüssigkeiten, welche die Wucherung begünstigt, wäre also das Wesen einer bösartigen Neubildung zu suchen.

Ein schwerwiegendes Argument zugunsten dieser Auffassung ist die Tatsache, daß es Fälle gibt, in denen bösartige Wucherungen an einer Demarkationslinie haltmachen, wo Körperflüssigkeiten von entgegengesetzter Reaktion (sauer-alkalisch) aneinandergrenzen. Eine solche Demarkationsgrenze besteht in der Gegend des Pylorus. Die Epithelialzellen des Magens sind ständig von einer sauren Flüssigkeit bespült, die Epithelzellen des Duodenum ständig von einer alkalischen. Es ist nun eine den Chirurgen geläufige Erscheinung, daß eine Epithelialgeschwulst des Magens (Krebs) sich *niemals* durch den Pylorus hindurch, in das Duodenum hinein, fortsetzt[9]). Das wucherungsbefördernde Milieu des krebskranken Magens erfährt eine vollständige Änderung, wenn sich beim Übergang in das Duodenum die chemische Reaktion von sauer in alkalisch umkehrt, dadurch wird in diesem Falle die Wucherungsbeförderung aufgehoben. Es scheint, als ob eine ebenso plausible Erklärung der Erscheinung auf Grund der alten Theorie der Krebszelle *nicht* zu finden ist. Warum sollte die Krebszelle am Pylorus zu wuchern aufhören, wenn sie die Bedingungen zur Wucherung in sich trägt? Man müßte mindestens zu weiteren Hilfsmaßnahmen greifen.

Bei den meisten Methoden der künstlichen Parthenogenese spielen Salzwirkungen eine wichtige Rolle, speziell H-Ionen, auch Ca- und K-Salze in ihren antagonistischen Beziehungen. Derartige Einflüsse sind keineswegs auf die niederen Lebewesen beschränkt, sondern finden sich bei allen Lebensformen, selbst den höchsten. *Loeb* führte seine klassischen Untersuchungen über antagonistische Salzwirkung zwar an niederen Lebewesen aus, aber später hat man ähnliche Salzwirkungen auch bei hochorganisierten Tieren gefunden. Besonders deutlich zeigt sich dies bei den groß angelegten Arbeiten von *F. Kraus*[10]) und seiner Schule.

Von den Ergebnissen aller dieser umfangreichen Forschungen ist *hier* nur das Gesamtergebnis von Bedeutung, daß Salzwirkungen sich ebenso allgemein bei allen Lebensformen manifestieren, wie z. B. die karyokinetischen Figuren. Auch bei Zellwachstum dürften sie deshalb bei allen Lebensformen ungefähr die gleiche Bedeutung haben. Dies berechtigt uns, die Erfahrungen der Parthenogenese-Experimente beim Studium der Neoplasmen heranzuziehen.

Neuere Ergebnisse der Krebsforschung im Lichte der cytolytischen Theorie.

Nur wenige der zahlreichen Untersuchungen waren erfolgreich, welche einen Unterschied zwischen normalen und neoplastischem Gewebe zu finden gestrebt haben. Es ist bemerkenswert, daß von diesen wenigen sicher festgestellten Eigenschaften des Krebsgewebes mehrere auf solche lytische Einflüsse hinweisen, wie sie bei der künstlichen Parthenogenese verwendet werden. Diese Einflüsse werden im folgenden beschrieben.

Bezüglich der chemischen Zusammensetzung hat die Analyse der Asche von normalem und neoplastischem Gewebe einen auffallenden Unterschied enthüllt, wie von *Clowes* und *Frisbie*[11]) gezeigt wurde.

Stark wachsende Tumoren enthalten mehr Kalium und weniger Calcium als normales Gewebe. „In Gruppen miteinander vergleichbarer Tiere (Mäuse) mit Tumoren ist der K- und Ca-Gehalt eine Funktion des Alters und der Wachstumsgeschwindigkeit des Tumors.“ *N. Waterman*[12]) in Amsterdam hat später diese Untersuchungen nachgeprüft und bestätigt gefunden. Auch *Waterman* fand, daß nur schnell wachsende, sehr maligne Tumoren einen erhöhten K-Gehalt und einen erniedrigten Ca-Gehalt (in der Asche) haben, derart, daß:

$$K : Ca = 20 \text{ bis } 80 .$$

In langsam wachsenden Krebsgeweben ist dieses Verhältnis viel kleiner, z. B. in einem scirrhösen Mammacarcinom etwa gleich 4. In nekrotischem Tumorgewebe dagegen nimmt der Ca-Gehalt überhand, während der K-Gehalt etwa derselbe bleibt, so daß also das Verhältnis K : Ca auf 2 und weniger sinkt.

Waterman[13]) ist auch der Frage nachgegangen, ob sich eine Verminderung des Ca-Gehaltes im Blut Krebskranker nachweisen läßt. Um die Ca-Ionenkonzentration zu bestimmen, beschreitet man am besten einen indirekten Weg. Wie *Rona* gezeigt hat, ist die Menge der Ca-Ionen proportional derjenigen der H-Ionen und umgekehrt proportional dem Bicarbonatgehalt (sogenannte Alkalireserve). In der Tat zeigt sich bei Beobachtung eines großen Krankenmaterials, daß der

Bicarbonatgehalt erhöht, und die H-Ionenkonzentration bei Tumorkranken erniedrigt ist. Um ein Beispiel zu geben, sei von den Watermanschen Beobachtungen hier nur folgendes erwähnt: Der Bicarbonatgehalt im Plasma Normaler ist (in Molen ausgedrückt) ca. 0,030. Von 48 Tumorkranken, deren Blut untersucht wurde, hatten 6 einen mol. Bicarbonatgehalt von mehr als 0,034, 28 von mehr als 0,031, die anderen waren normal. Aus diesen Bestimmungen kann man mit großer Wahrscheinlichkeit auf einen herabgesetzten Ca-Ionengehalt im Blut der meisten Tumorkranken schließen.

Bisher wurde diese Veränderung des K- und Ca-Gehaltes im Tumorgewebe[14]) als eine Folge des abnormalen neoplastischen Wachstums angesehen. Wenn wir aber die Experimente über künstliche Parthenogenese in Betracht ziehen und berücksichtigen, daß Änderungen im Elektrolytgehalt des Milieus ganz besonders von *Loeb* und anderen dabei benutzt wurden, so erscheint es wahrscheinlich, daß diese Salzkonzentrations-Verschiebungen die Milieuveränderungen ausmachen, welche Zellproliferation verursachen (oder jedenfalls zu solchen Milieuveränderungen wesentlich beitragen).

Die Analogie zwischen Tumorentstehung und künstlicher Parthenogenese erscheint uns ferner noch besser begründet, wenn wir berücksichtigen, daß K-Salze eine cytolytische Wirkung haben, Ca-Salze dagegen eine anticytolytische Wirkung. (Ca-Salze erhöhen die Zellimpermeabilität.) Da mehr K-Salze und weniger Ca-Salze als normal vorhanden sind, erkennen wir somit die Gegenwart lytischer Einflüsse im Neoplasma wieder, wie wir sie bei der künstlichen Parthenogenese gesehen haben.

Noch deutlicher verrät sich die Gegenwart lytischer Einflüsse aus den physikalischen und den histologischen Untersuchungen über Krebsgewebe, welche wir *Waterman* verdanken[15]).

Waterman hat gefunden, daß Neoplasma eine außerordentlich verringerte elektrische Polarisierbarkeit aufweist. Dies hängt nach seiner Ansicht mit einer Lockerung der Zellmembran zusammen. Daß dies richtig ist, d. h. daß wirklich eine partielle Lysis vorhanden ist, wird ferner dadurch erwiesen, daß die abnorm niedrige Polarisation *aufgehoben* wird, wenn das Gewebe mit isotonischer $CaCl_2$-Lösung durchströmt wird. Durch eine solche Durchströmung steigt der Polarisationswert eines Tumorgewebestückes auf den von normalem Gewebe. Da Ca-Salze impermeabel machen, zeigt dies deutlich, daß Polarisierbarkeit und Permeabilität parallellaufen. Hiermit ist also abnorme Permeabilität für Krebsgewebe nachgewiesen, was gleichbedeutend ist mit beginnender Cytolyse.

Dies ist nicht etwa für nekrotisches Tumorgewebe charakteristisch, sondern im Gegenteil für aktiv wachsendes. Es ist bestimmt mit der neoplastischen Wucherung verbunden, und man sollte es nicht als eine Folgeerscheinung der Neoplasie ansehen, sondern als eine ihrer Ursachen, geradeso wie die Cytolyse bei der künstlichen Parthenogenese.

*Waterman**) hat auch mikroskopische Untersuchungen am Krebsgewebe ausgeführt, indem er nach der Technik von *Macallum* K-Salze und Ca-Salze durch gefärbte Niederschläge in situ nachgewiesen hat. Während nun in normaler Haut K-Salze im Epithel, Ca-Salze dagegen im Bindegewebe der Cutis angereichert sind, tritt schon im präcancerösen Stadium nach Teerbepinselung eine Verwischung ein, K-Salze wandern vom Epithel in das Bindegewebe, und Ca-Salze umgekehrt. Die beginnende Cytolyse, welche die Wucherung einleitet, ist hiermit nachgewiesen, und aus dem mikroskopischen Bild direkt zu erkennen.

Eigenartige funktionelle Eigenschaften von Krebsgewebe sind von *Warburg*[16]) und anderen durch Untersuchung des Stoffwechsels gefunden worden. Oxydationsprozesse sind im Vergleich mit normalem Gewebe vermindert, Gärungsvorgänge, welche zur Bildung von Milchsäure führen, sind erheblich verstärkt. In normalem Gewebe ist aktives Wachstum stets mit vermehrtem O_2-Konsum verbunden. Bei der bösartigen Neubildung tritt keine solche Vermehrung auf, vielmehr wird die zur Wucherung erforderliche Energie durch glykolytische (Gärungs)-Vorgänge geliefert.

Wie *Warburg* gezeigt hat, kann die übernormale Menge von Milchsäure, welche Krebsgewebe in vitro bildet, leicht nachgewiesen werden. In Abwesenheit von O_2 produziert ein maligner Tumor Milchsäure im Betrage von 12% seines eigenen Gewichts pro Stunde (in Gegenwart von O_2 etwas weniger [10%], da dann oxydative Prozesse teilweise mitwirken).

Warburg glaubt, daß „Krebszellen" die von ihm beobachtete Gärung hervorrufen. Er stellt die Hypothese auf, daß in normalem Gewebe einige Zellen einen oxydativen Stoffwechsel, andere einen fermentativen Stoffwechsel haben. Wenn nun aus irgendeinem Grunde lokal ein O_2-Mangel auftritt, so bleiben nur die glykolysierenden Zellen am Leben, und so entstände ein Gewebe mit krebsartigem Stoffwechsel. *Warburg* gibt selbst zu, daß ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Glykolyse und neoplastischer Wucherung bisher nicht zu finden war, auch ist es nie erwiesen worden, daß O_2-Mangel die primäre Ursache der Neoplasie ist.

Wir kommen zu einem besseren Verständnis dieser Vorgänge, wenn wir die Glykolyse nicht als Folge, sondern als Ursache des Neoplasmas auffassen. Nicht eine hypothetische Krebszelle wäre dann als Ursache der Gärung anzusehen, sondern irgendein unabhängiges Agens. *J. Nuzum*[17]) behauptet, aus Krebsgewebe einen Mikrokokkus isoliert zu haben, welcher sich durch ausgiebige Milchsäureerzeugung auszeichnet. Auf diese Weise wäre also die Entstehung von Milchsäure in neoplastischem Gewebe zu verstehen. Daß andererseits Milchsäure als cyto-

*) *Waterman*, l. c. Es sei bemerkt, daß die Watermanschen Untersuchungen keineswegs nur gelegentliche Beobachtungen an einzelnen Objekten sind, vielmehr sind sie das Ergebnis jahrelanger Forschungen an einem sehr ausgedehnten Material. Seine originelle elektrochemische Methode ist so vollkommen ausgearbeitet, daß sie sich zur pathologischen Analyse von operativ excidiertem Material auf Malignität eignet, und sie wird in *Watermans* Wirkungsstätte, dem Anton van Leeuwenhoek-Huis in Amsterdam de facto so benutzt. Sie hat gegenüber der üblichen mikroskopischen Methode den Vorteil größerer Schnelligkeit; vor allem aber ist hiermit ein neues unabhängiges Diagnosticum gegeben. Freilich ist die Erlernung dieser neuen Technik und die Handhabung der elektrochemischen Apparate keineswegs einfach. Aus diesem Grunde stößt ihre allgemeine Einführung auf Schwierigkeiten. — Die absolute Bestimmung der Polarisation excidierter Gewebestücke ist schwierig auszuführen, einfacher ist eine relative Bestimmung im Vergleich zum elektrischen Widerstand. Die technische Ausführung der Messungen geschieht also so, daß nur das Verhältnis von Polarisation zum Widerstand gemessen wird, nicht der absolute Wert.

lytische Substanz ursächlich zur Wucherung beitragen kann, oder sie eventuell auch allein hervorrufen kann, ist nach allem, was über den Zusammenhang zwischen Cytolyse und Proliferation gesagt wurde, leicht verständlich.

Die Bedeutung der Milchsäure als ätiologischer Faktor bei der Geschwulstbildung dürfte plausibel erscheinen, ist doch z. B. der Milchsäurenachweis im Magen bei Carcinoma ventriculi ein wichtiges Diagnosticum. Auf Grund der cytolytischen Proliferationstheorie gelangt man zu einem prinzipiellen Verständnis dieses Zusammenhanges.

Bierich und *Rosenboom*[18]) haben neuerdings diesen ätiologischen Einfluß noch in anderer Hinsicht aufklären können. Sie haben in vitro gezeigt, daß Milchsäure die kollagenen Fasern des Bindegewebes der unteren Hautschichten auflöst und in eine gelatinöse Masse verwandelt. Wir erkennen aus alledem, daß es eine *Mannigfaltigkeit proliferationsfordernder lytischer Wirkungen gibt*, ebenso wie bei der künstlichen Parthenogenese mannigfaltige Einflüsse wirken können.

Die Ursache der Milieuänderungen, welche Wucherungen hervorrufen.

Sowohl durch Experimente an isolierten Zellen (Eiern) der niedersten Lebensformen als auch durch verfeinerte Beobachtung der Eigenschaften neoplastischen Gewebes gelangt man zu der Einsicht, daß beginnende Cytolyse Proliferation hervorruft. Damit wäre ein Anfang damit gemacht, das Wesen der formativen Reizung *Virchows* näher zu ergründen. Der vage Begriff der präcancerösen Reizung wäre etwas näher präzisiert. Andererseits muß der Natur der Sache nach zwischen Vorgängen an Eiern niederster Lebensformen und Vorgängen in hochdifferenziertem Gewebe ein tiefgreifender Unterschied bestehen, denn im ersten Fall kann das Medium, in welchem die Eizelle lebt, experimentell beliebig modifiziert werden, die Flüssigkeiten in dem Gewebe eines Organismus jedoch können nicht ohne weiteres in ihrer Zusammensetzung geändert werden, da es regulatorische Funktionen gibt.

Die Vorbedingung für das Zustandekommen einer Milieuänderung in lebendem Gewebe ist also eine Änderung der Wirkung der normalen regulatorischen Funktionen. Dies wäre möglich dadurch, daß die regulatorischen Funktionen an sich krankhaft gestört sind (endokrine Störungen) oder aber dadurch, daß ein körperfremder Einfluß durch lokale Einwirkung Stoffe produziert, welche durch die regulatorischen Funktionen nicht schnell genug kompensiert oder fortgeschafft werden können. Ein solches körperfremdes Agens wäre z. B. ein parasitärer Virus.

Die Frage ist, welche dieser beiden Möglichkeiten wahrscheinlicher erscheint. Obgleich eine eindeutige Entscheidung natürlich nicht möglich ist, scheint die letztere vielleicht plausibler.

Nach einer Beziehung zwischen Neubildungen und endokrinen Störungen hat man schon sehr häufig gesucht, doch bisher ohne endgültiges Resultat. Theoretisch läßt sich folgendes gegen diese Auffassung vorbringen. Wäre Krebs durch eine Störung der exkretorischen oder sekretorischen Organe bedingt, so wäre es schwierig, den strikt lokalisierten Charakter der zuerst auftretenden Lasionen

(Tumoren) zu erklären. Man kann zwar annehmen, daß eine humorale Störung besteht, die, obgleich an sich harmlos, zu einer lokalen Neubildung führt, wenn an einer Stelle lokale Reizung besteht. Da jedoch Reize in der Regel an allen möglichen Stellen einwirken, so würde diese Theorie zu der Schlußfolgerung führen, daß das Neoplasma meistens multipel auftritt, was erfahrungsgemäß eben nicht die Regel ist. Hiernach wäre es plausibler, eine lokalisierte Störung der regulatorischen Funktionen anzunehmen, d. h. eine körperfremde Ursache, welche eine Änderung in der Zusammensetzung der Gewebsflüssigkeiten hervorruft, derart, daß die regulatorischen Funktionen den normalen Zustand nicht wiederherstellen können. Eine derartige Störung würde z. B. durch eine bakterielle Infektion hervorgerufen werden. Auch *ohne* eine Störung in den sekretorischen und exkretorischen Funktionen könnte durch Stoffwechselprodukte eines Parasiten eine lokalisierte Änderung des Milieus hervorgebracht werden, wenn die Stoffwechselprodukte nicht schnell genug beseitigt werden können. Wenn die Milieuänderung derart ist, daß Wucherung dadurch hervorgerufen wird, so wären alle Bedingungen zur Entstehung einer Geschwulst gegeben.

Auf Grund dieser Überlegungen gelangt man zu der Annahme einer infektiösen Natur der Tumoren in vielen Fällen, wofür bekanntlich auch experimentelle Belege vorliegen (Forschungen von Gye, Blumenthal u. a.).

Möglichkeiten und Prinzipien therapeutischer Anwendung.

Aus der Hypothese der „Krebszelle" hatte sich die Ansicht entwickelt, daß Neoplasma prinzipiell einer Behandlung unzugänglich ist (vgl. *Boveris* oben erklärte Theorie). Wenn es jedoch zutrifft, daß es nicht so sehr auf die Zelle selbst, resp. deren Struktur ankommt, als vielmehr auf ihr Milieu, so wäre die Folgerung möglich, daß man die Entwicklung von Neoplasma sehr wohl durch Medikation beeinflussen kann.

Man sollte erwarten, daß Substanzen existieren, welche die proliferationsfördernden Milieuänderungen in ihren Wirkungen korrigieren oder neutralisieren. Bei Infektionskrankheiten spricht man bekanntlich von einer Toxin-Antitoxinbindung, und verbindet hiermit die Idee, daß die Wirkung des Toxins nur durch Bindung an ein Antitoxin beseitigt werden kann. Dies ist jedoch nicht notwendigerweise bei jeder detoxifizierenden Wirkung der Fall, sicherlich nicht unter den Bedingungen, die der neoplastischen Wucherung zugrunde liegen. Allein der *Zusatz* einer Substanz könnte evtl. ein Milieu bezüglich seiner proliferationsfördernden Wirkungen gänzlich umändern, auch ohne daß irgendeine chemische Verbindung stattfindet.

Wenn es nach allem, was oben gesagt wurde, richtig ist, daß lytische Einflüsse in erster Linie die Entstehung von Neoplasmen begünstigen, so müßte man also zwecks antitoxischer Behandlung Substanzen anwenden, welche der Cytolyse entgegenwirken. Auf Grund der ausgedehnten Arbeiten *Loebs* über antagonistische Salzwirkung wissen wir nun, daß cytolytische Wirkungen, wie z. B. die von Säuren oder

K-Salzen, durch Salze zweiwertiger Metalle aufgehoben werden, wie z. B. durch Salze der alkalischen Erden oder der Schwermetalle. Die Frage wäre nur, ob irgendeine therapeutische Wirkung bei Neoplasmen durch Verabreichung solcher Salze je beobachtet worden ist.

In der Tat ist dies der Fall. Es sind eine Anzahl klinischer Beobachtungen veröffentlicht worden, speziell über therapeutische Wirkung von Mg-, Cu- und Pb-Salzen. Die Wichtigsten von diesen sind die folgenden.

In der französischen Literatur findet man die ersten derartigen Angaben allerdings in noch unbestimmter Form. *Dubard*[19]) berichtete über die Wirkung der Verabreichung von 8–12 g MgO per os täglich an 360 an Krebs operierten Patienten; von diesen waren nach Ablauf von 5 Jahren noch 125 am Leben, eine Zahl, die nach *Dubards* Ansicht erheblich größer ist als die sonst unter vergleichbaren Bedingungen erzielten Resultate des chirurgischen Eingriffes.

In einer experimentellen Untersuchung an Laboratoriumstieren konnte *S. Itami*[20]) keinerlei Wirkung der Mg-Salze entdecken, doch ist es nicht wahrscheinlich, daß dieses Ergebnis ohne weiteres Schlußfolgerungen bezüglich menschlicher Tumoren zuläßt, da auch menschliche Tumoren sehr verschieden reagieren, wie weiter unten gezeigt wird. Übrigens nimmt *Itami*[20]) viel zu niedrige Mg-Salzdosen an (nämlich 4,5 g als toxisch bei intravenöser Gabe beim Menschen*)].

Boez, Borrel und *Caulon*[21]) andererseits sahen sehr günstige Wirkung von Bleisalzen bei Experimenten mit übertragbarem Rattensarkom. Sie führten die Bleisalze direkt in den Tumor mittels elektrischen Stromes ein. Auch Cu-, Ag- und Ba-Salze bewirkten rapide Abnahme der Tumoren. (Mit Mg-Salzen wurde nicht experimentiert.)

Besonders eingehende Untersuchungen über die Wirkung von Mg-Salzen und anderen Salzen zweiwertiger Metalle sind kürzlich von *Reding* und *Dustin*, und später von *Reding* und *Slosse* (siehe unten) veröffentlicht worden.

In der ersten Publikation[22]) wird gezeigt, daß carcinomatöse Metastasen in einigen Fällen von Brustkrebs sich *nach intramuskulärer Injektion von* $MgSO_4$ (5–10 g 2–3 mal wöchentlich) zurückbilden. Es zeigten sich in der ersten Periode besonders atypische Kinesen, später waren überhaupt keine Zellteilungen mehr wahrnehmbar, und schließlich kam es zu einer Rückbildung der malignen Zellen. Die zweite Publikation[23]) ist dem Salzstoffwechsel gewidmet, wobei sich ergibt, daß parenteral zugeführte Mg-Salze sich im Körper anreichern, denn bei Injektionen der oben angegebenen Mengen wird nur ein kleiner Teil des Mg ausgeschieden, dagegen nimmt die Ausscheidung aller übrigen Salze (NaCl, KCl und $CaCl_2$) zu. Parenteral zugeführte Mg-Salze ersetzen also teilweise die vorher vorhandenen Salze. Es nimmt ferner nach Mg-Salzinjektionen in allen Fällen die Stickstoffausscheidung ab. (Dies ist wahrscheinlich auf den narkotischen Einfluß zurückzuführen.) Bei Gesunden nimmt auch die Harnsäureausscheidung ab, aber bei Krebspatienten *nimmt* umgekehrt nach Mg-Salzinjektionen die *Harnsäure- und Kreatininausscheidung zu*. Dies beruht auf dem Abbau des Tumors.

In der dritten und vierten Publikation[24]) werden die obigen Angaben betr. die Retention von Mg-Salzen bestätigt, und es werden Versuche an Teerkrebsmäusen beschrieben, woraus ein deutlicher Einfluß der Mg-Salzinjektionen auf die Entwicklung des Neoplasmas zu ersehen ist. (Verzögerung der Krebsbildung nach Teerpinselung.)

*) Entsprechend niedrig sind die Dosen bei Versuchstieren berechnet.

Außerdem wird eine große Anzahl von ausgewählten klinischen Fällen beschrieben, woraus sich auf eine therapeutische Wirkung der Mg-, Cu- oder Pb-Salze schließen läßt.

Es dürfte wohl berechtigt sein, diese Angaben zugunsten der cytolytischen Theorie der Neoplasie anzuführen. Da die Mg-Salze nicht ausgeschieden werden, sondern andere Salze ersetzen, so muß wohl eine Änderung des Salzgehaltes der Gewebe zustande kommen (obschon ein direkter Beweis hierfür fehlt). Wenn dies der Fall ist, kann man schließen, daß sie eine anticytolytische Wirkung ausüben, gemäß *Loebs* Untersuchungen über antagonistische Salzwirkungen (s. o.). Die Wirkung der Mg-Salze wäre also als eine anticytolytische und damit eine antitoxische anzusehen (in dem oben erläuterten Sinne).

Bei Durchsicht der Literatur findet man ferner zerstreute Berichte über Heilung einzelner Krebsfälle nach medikamentöser Behandlung, vorzugsweise durch Salze oder kolloidale Lösungen von Schwermetallen, auch kolloidale Kieselsäure soll so gewirkt haben. Natürlich ist die Beweiskraft vereinzelter Beobachtungen nur gering, weiß man doch nie, inwieweit es sich um länger dauernde Remission oder um eine der selten vorkommenden Selbstheilungen handelt. In einigen solchen Fällen ist auch die Diagnose auf Krebs nicht gesichert.

Leo Loeb berichtete vor mehreren Jahren über klinische Erfolge an einigen Krebskranken nach Injektion von kolloidalen Cu-Lösungen und Caseinlösungen. Er beobachtete auch Rückbildung von Tumoren bei Tierversuchen nach solchen Einspritzungen.

Besondere Beachtung haben neuerdings die Arbeiten von *Blair Bell* in Liverpool erfahren. Ungefähr 200 inoperable Krebspatientinnen vorgeschrittenen Stadiums mit hoffnungsloser Prognose wurden mit Injektionen von kolloidaler Bleilösung behandelt. 50 von diesen wurden bisher scheinbar geheilt. Diese Arbeiten werden in einer großen öffentlichen Klinik unter Assistenz eines großen klinischen Stabes ausgeführt. Weitere Mitteilungen hierüber kann man demnächst erwarten.

Blair Bell bringt die therapeutische Wirkung des Bleies mit seiner ekbolischen in Zusammenhang. Abortus durch Bleisalze soll durch eine Verhinderung der Proliferation der Chorionzellen zustande kommen. Hiernach vermutete *Blair Bell* einen ähnlichen proliferationshemmenden Einfluß auch bei malignen Wucherungen, was sich experimentell bestätigte.

Ob die proliferationshemmende Wirkung der Schwermetalle auch als eine anticytolytische erklärt werden kann, ist zweifelhaft. Vielleicht kommt die Änderung des Milieus durch eine Sekretion zustande, welche durch die giftigen Metalle bewirkt wird. *Möglicherweise spielt auch eine bactericide Wirkung eine Rolle!*

Auf Grund der Vorstellungen, mit welchen versucht wurde, die proliferationshemmende Wirkung von Agenzien wie Mg-, Pb- oder Cu-Verbindungen verständlich zu machen, muß man erwarten, daß sie zwar in einigen, aber durchaus nicht allen Fällen wirken. Schon bei

den Versuchen über künstliche Parthenogenese hatte *Loeb* gefunden, daß es eine große Mannigfaltigkeit der Bedingungen gibt, unter welchen man das Ovum zur Entwicklung bringen kann. Infolgedessen kann man nicht erwarten, daß es einen bestimmten Typus lytischer Wirkung gibt, der neoplastische Proliferation jeder Art hervorruft.

Es ist deshalb auch nicht erstaunlich, daß einige Forscher bei Tierversuchen keinen Einfluß der Mg-Salze sehen konnten (*Itami*, s. oben), andere dagegen sehr wohl (*Slosse* und *Reding*, s. oben). Der Unterschied ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß mit verschiedenartigen Neoplasmen experimentiert wurde. *Itami* benutzte zwei transplantable Tumoren (*Blashford* 63 und 206) und einen spontanen Tumor, während *Slosse* und *Reding* mit Teermäusen experimentieren.

Betreffs der therapeutischen Resultate, die von *Reding* und seinen Mitarbeitern bei menschlichen Neoplasmen erzielt wurden, ist folgendes bekannt. Von ca. 100 Patienten, die mit den oben genannten Salzinjektionen behandelt wurden, zeigte sich bei 55 überhaupt keine Besserung, bei den übrigen ein gewisser Einfluß, aber in sehr verschiedenem Umfang, indem in vielen Fällen die Besserung unbedeutend oder nur vorübergehend war. In 7–10% der Fälle gibt *Reding* an, eine vollständige Wiederherstellung erreicht zu haben. Man konnte dies als eine Kur bezeichnen, wenn die Beobachtungszeit nicht zu kurz wäre (bisher nur 2—3 Jahre). Die Wiederherstellung war jedoch in den ausnahmsweise günstigen Fällen so, daß die Patienten ihren Beruf vollständig wieder aufnehmen konnten. In einigen Fällen war der Tumor nicht mehr palpabel. Auch *Blair Bell* berichtet in ebensolchem Prozentsatz der Fälle über Erfolg. *Reding* fand, daß die Salzinjektionsbehandlung je nach der Lokalisation des Tumors verschieden günstig wirkte. Günstige Resultate wurden bisweilen bei Carcinoma des Verdauungstraktus gesehen, ganz besonders bei Carcinoma recti. Günstig verhielt sich auch bisweilen Carcinoma mammae und verschiedenartige Hautkrebse. Ungünstig dagegen war das Resultat bei Behandlung von Neoplasma in der Halsgegend, und stets negativ bei Carcinoma uteri und Ca. cervicis uteri.

Übrigens waren die von *Reding* behandelten Krebskranken sämtlich von der chirurgischen und der Strahlenbehandlung aufgegeben und hatten meistens sehr ausgiebig metastasiert. Die Diagnose war, wenn irgend möglich, durch histologische Prüfung eines kompetenten Pathologen sichergestellt. Nur in wenigen Fällen war dies nicht möglich, doch gab dann die ausgiebige Bildung von Metastasen und eine chirurgische Prüfung mit großer Sicherheit die Diagnose auf Neoplasma.

Klinische Beobachtungen an Krebspatienten nach Behandlung mit Mg-, Cu- und Pb-Salzinjektionen.

Mit freundlicher Genehmigung des Herrn Dr. *Reding* aus Brüssel war es dem Verf. gestattet, einige der von ihm in der oben angegebenen Weise behandelten Patienten zu beobachten.

Fall 1. „Coll.", etwa 40 jähr. Patientin, kam mit sehr ausgedehntem Epitheliom in der Regio perinealis und Regio pudenda im Oktober 1923 zur Behandlung. Röntgenbehandlung ergebnislos. Photographie ließ erkennen, daß vor Beginn der

Behandlung eine stark ulcerierende Fläche, etwa 20 cm im Durchmesser, rings um den Anus vorhanden war. Außerdem war das Neoplasma in den Anus hinein vorgedrungen. Dies wurde erst erkannt, als die Pat. im Anschluß an eine Strahlenbehandlung operiert wurde, teils um oberflächliche tote Hautfetzen zu entfernen, teils um den Anus zu reparieren. Die Malignität wurde durch histologische Prüfung von Biopsien erwiesen.

Die Behandlung nach *Reding* begann im Oktober 1923 mit starken Dosen intramuskulärer $MgSO_4$-Injektionen (8–12 g $MgSO_4$ als 20proz. Lösung 2–3mal wöchentlich, dazu 1 ccm 1prom. Adrenalinlösung zur Verstärkung der Heilwirkung*), vor der Salzinjektion Novocaininjektion zur lokalen Anästhesie). Am 27. und 30. X. wurde Pat. mit Cu-Salzen behandelt, welche jedoch nicht injiziert, sondern mittels elektrischen Stromes eingeführt wurden (sog. „Ionisation"). Diese elektrische Behandlung wurde folgendermaßen ausgeführt: Ein mit $CuSO_4$ getränkter Wattebausch wird auf das Neoplasma gelegt und mit der positiven Elektrode festgedrückt. Die Cu-Ionen wandern dann bei Stromdurchgang direkt in das Neoplasma. (Stromstärke 10 Milliampère, Zeitdauer des Stromdurchganges 45 Min.) Gleichzeitig wurden 2 g $MgSO_4$ injiziert.

Während des folgenden Monats (November 1923), wurde die beschriebene elektrische Salzapplikation fortgesetzt, jeden 2. Tag wurde $CuSO_4$ in dieser Art gegeben, manchmal auch ($MgSO_4$ 2—4 g). $MgSO_4$ wurde außerdem jeden 2. Tag injiziert. Im Dezember wurde nur $MgSO_4$ mit der elektrischen Methode appliziert. Am Ende des Monats mußte sich die Pat. einer Operation am Anus unterziehen, was eine Unterbrechung der medizinischen Behandlung mit sich brachte.

Im Februar 1924 wurden intravenöse Injektionen von 3prom. $CuSO_4$-Lösung gegeben (8 ccm jeden 2. Tag). Dies wurde von Anfang Februar bis gegen Ende März fortgesetzt.

Hiernach hatte sich der Zustand der Pat. erheblich gebessert, im besonderen war die neoplastische Ulceration so weit zurückgegangen, daß eine Fortsetzung der kontinuierlichen Behandlung nicht mehr nötig war. Die Pat. bekam hiernach nur noch im Abstand von mehreren Monaten 2–3wöchentliche Behandlungen der oben beschriebenen Art zum Zweck der Prophylaxe. Das Epithelcarcinom in der Regio perinealis konnte schließlich zum Verschwinden gebracht werden.

Im Juni 1925, also ca. 1 Jahr später, konnte Verf. die genannte Pat. untersuchen. Sie schien ein Bild vollkommenster Gesundheit zu präsentieren, hatte ihren Beruf (Verkäuferin) vollständig wieder aufgenommen, keinerlei Schmerzen und Beschwerden beim Gehen oder beim Stuhlgang. Bei Inspektion der Regio perinealis zeigte sich eine ausgedehnte narbige Fläche, welche offenbar an Stelle des oben beschriebenen ulcerierenden Epithelioms getreten war. Anus und Vagina waren von großen Mengen fibrösen Gewebes umgeben und boten dadurch ein gewissermaßen verzerrtes Aussehen. Ende März 1924 waren Biopsien in der Nähe der Mucosa ani angenommen worden, diese zeigten bei der mikroskopischen Prüfung unter der normalen Epidermis noch die Gegenwart carcinomatöser „Inseln". Trotzdem wucherten diese „Inseln" *nicht* weiter, denn, als Verf. die Pat. über 1 Jahr später inspizierte, war nicht die geringste Spur einer Läsion da, welche an den Zustand vor der Operation erinnerte. Hieraus sieht man, daß der maligne Charakter nicht einer „Krebszelle" eigentümlich ist. Eine scheinbare „Krebszelle" wuchert nicht weiter, wenn das Milieu so geändert ist, daß es die Proliferation nicht mehr fördert. Im vorliegenden Falle ist dies durch Mg- und Cu-Salzbehand-

*) *Adrenalin* soll die Wirkung der Mg-Salze verstärken, weil es den Salzstoffwechsel beeinflußt; es setzt die Alkali-Reserve herab, welche bei Neoplasie zu hoch ist (s. o. Watermans Forschungen).

lung offenbar erreicht worden. 10 Monate nach ihrer Genesung bekam die Pat. eine Ulceration der Stirnhaut und Schwellung der Lymphdrüsen längs der Jugularis. *Reding* vermutete ein Epitheliom und behandelte die Pat. sofort mit intravenöser Injektion von 1 prom. Bleiacetatlösung. Es bestand die Absicht, eine Biopsie zu nehmen und auf Malignität zu prüfen, aber nach wenigen Injektionen verschwand die Ulceration so schnell, daß dies nicht mehr möglich war.

Fall 2. Verf. sah eine Patientin *Redings* mit Carc. mammae, etwa 40 Jahre alt, in einem öffentlichen Krankenhause in Brüssel im Juni 1925. Eine Operation war in diesem Falle nicht versucht worden. Die Krankheit war sehr weit fortgeschritten. Der primäre Tumor oberhalb der linken Brustwarze war aufgebrochen und zeigte das bekannte Bild einer kraterförmigen, blutenden und schwärenden Vertiefung; die Öffnung war etwa 5 cm im Durchmesser. Ausgiebige Metastasenbildung hatte stattgefunden, zahlreiche Krebsknötchen, 1—2 cm im Durchmesser, waren in der Regio clavicularis, infraclavicularis und akromialis deutlich sichtbar. Auch die Lunge war schon stark von Metastasen ergriffen, die Regio scapularis zeigte links eine sehr deutliche Perkussionsdämpfung, auf Grund eines ausgedehnten Exsudates. Der allgemeine Zustand der Pat. war dementsprechend sehr schlecht. Die Reaktion auf die Salzinjektionsbehandlung war in diesem Falle sehr günstig, trotzdem mußte infolge der allzu großen Ausdehnung der Neoplasie die Prognose quoad vitam durchaus ungünstig lauten.

Die Behandlung begann im Dezember 1924. Die Pat. erhielt am 4., 8., 12. und 16. XII. je 1 intravenöse Injektion von 10 ccm 1 prom. Bleiacetatlösung, am 20. und 23. XII. 7 ccm einer kolloidalen Pb-Lösung, am 26. und 29. XII. und am 2., 8. und 17. I. je 20 ccm derselben Lösung. (Diese kolloidale Pb-Lösung enthielt 0,4% Pb. Sie war nach der Methode von *Lancien* in den Laboratorien *Couturieux* in Paris hergestellt worden.)

Es ergab sich danach die Notwendigkeit, die Effusion in der Pleura abzuleiten. Es wurden also 300 ccm des Exsudates am 6. I. nach Punktion des Thorax abgesaugt, und gleich darauf 20 ccm der oben genannten kolloidalen Pb-Lösung in die Brusthöhle injiziert. Am 17. I. bekam die Pat. 12 g $MgSO_4$ intramuskulär, am 20. I. 8 g desselben Salzes (beide Male als 20 proz. Lösung). Am 24. und 28. I. und am 2. II. je 2 g $MgSO_4$ intravenös.

Die Wirkung dieser 2 monatigen Behandlung war nach Angabe des Protokolls folgende: Die Blutungen aus dem primären Tumor hatten sich vermindert, die Krebsknötchen in der Clavicular gegend waren deutlich in Rückbildung begriffen, was erkenntlich war an einer Änderung der Farbe und Abnahme des oberflächlichen Glanzes. Die Dämpfung bei der Perkussion hatte sich wahrnehmbar vermindert. (*Reding* hat in mehreren Fällen von Brustkrebs ähnlich günstige Resultate erzielt. Wie oben erwähnt, hat er hierüber schon in der ersten Abhandlung berichtet, worin die Rückbildung der krebsartigen Gewebe histologisch verfolgt wurde.)

Fall 3. Als ein Beispiel für mehrere Fälle von Mastdarmkrebs, die mit der Salzinjektionsmethode erfolgreich behandelt wurden, seien hier die Beobachtungen des Verf. an einem Rectum eines 69 jähr. (männl.) Patienten beschrieben. Durch histologische Untersuchungen wurde in diesem Falle ein Fibrosarkom des Rectum festgestellt. Da der Tumor sehr groß war, mußte am 1. VIII. 1923 zu einer Operation geschritten werden. Am 12. IX. wurde der Pat. mit Radium behandelt, wodurch der Tumor nicht verändert wurde, jedoch schwere Störungen beim Harnlassen entstanden. Anfang Oktober 1923 wog der Pat. 67 kg, mußte fast ständig im Bett liegen, und hatte Anfälle von schweren Schmerzen. Nach einer mehrmonatigen Behandlung mit Mg- und Cu-Salzinjektionen war sein Zustand erheblich gebessert. (Die Art der Behandlung war die gleiche wie in den beiden

vorher beschriebenen Fällen). Ein $^1/_2$ Jahr später war sein Gewicht infolge der Behandlung auf 73 kg gestiegen. Er konnte seinen Beruf als Museumswärter wieder aufnehmen und machte außerdem lange Spaziergänge.

Verf. konnte diesen Pat. im Juni 1925 sehen, er war zu dieser Zeit im Krankenhaus als Rekonvaleszent von einer kurz vorher durchgemachten Pneumonie. Abgesehen hiervon bot er ein Bild vollkommener Gesundheit und verriet keinerlei Nachwirkungen des sonst unheilbaren Leidens.

Die vorstehenden Krankengeschichten sollen einen Beitrag zu dem schon mehrfach geführten Beweis bilden, daß in *einigen* Fällen eine Behandlung erfolgreich durchgeführt werden kann.

Über die Art der bestmöglichen Behandlung können wir freilich nur wenig angeben. Wir wissen noch nicht einmal, ob Mg-, Cu- oder Pb-Salze vorzuziehen sind oder kolloidale Lösungen. Sicherlich gibt es auch noch bessere Mittel, die zur Zeit unbekannt sind.

Wenn die cytolytische Theorie richtig ist, sollte man von adstringierenden Agentien eine therapeutische Wirkung erwarten. Man kann aber nicht folgern, daß irgendeines der zahlreichen Adstringentien wirksam ist. *Roding* fand z. B., daß Ca-Salze, die adstringentia par excellence, keinerlei therapeutische Wirkung haben (im Gegensatz zu Mg-Salzen).

Ein Mittel gegen Krebs in jeder Form gibt es noch nicht, aber da in einigen Fällen eine Heilung mittels Medikamenten so gut wie gelungen ist, sollte man ermutigt weiter suchen. Man sollte sich hierbei nicht auf Tierversuche beschränken, sondern auch an klinischen Krebsfällen mit hoffnungsloser Prognose Heilversuche machen.

Zusammenfassung.

1. Alle Krebstheorien, die ausschließlich morphologisch begründet sind, sind unvollständig.

Zu berücksichtigen sind jedenfalls die Ergebnisse der Experimente über künstliche Parthenogenese von *Loeb* u. a.

Diese geben Aufschlüsse über die Ursache der Zellteilung. Man kann aus ihnen folgern, daß chemische Änderungen im Milieu der Zelle zur Wucherung führen, nicht ein in der Zelle vorhandenes Wachstumsvermögen, auch nicht Struktureigentümlichkeiten der Zelle.

Es gibt also keine eigentlichen Krebszellen.

2. Cytolytische Wirkungen werden bei fast allen Experimenten über künstliche Parthenogenese benutzt.

Die Existenz cytolytischer Wirkungen in neoplastischem Gewebe ist auf Grund folgender Eigenschaften desselben wahrscheinlich.

A. Die Asche enthält mehr K und weniger Ca.

B. Die elektrische Polarisation ist verringert.

C. Es wird Milchsäure gebildet.

D. Es findet ein Austritt von Salzen aus dem Bereich ihrer normalen Lokalisation statt.

Die wucherungsfördernden Milieuänderungen beruhen auf diesen cytolytischen Wirkungen.

Wie diese zustande kommen, läßt sich noch nicht bestimmen, doch spielen wahrscheinlich Parasiten eine Rolle.

3. Die wucherungsfördernden Milieuänderungen können durch Medikamente beeinflußt werden, z. B. durch Salze zweiwertiger Metalle, welche K-Salze und Säuren antagonisieren (*Loeb*). Dies wird durch therapeutische Versuche an Menschen und Tieren bestätigt.

Blair Bell, *Reding* u. a. fanden in einigen Fällen eine günstige Wirkung von Mg-, Cu- und Pb-Salzen und kolloidalen Lösungen.

Literatur.

[1]) *Boveri, Th.*, Zur Frage der Entstehung maligner Tumoren. Jena 1914. — [2]) Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **14**, 1. 1858. — [3]) *Loeb, J.*, On the nature of the process of fertilization and the artificial production of normal larvae from unfertilised eggs of the sea urchin. Americ. journ. of physiol. **3**. 1899. — [4]) *Loeb*, Americ. journ. of physiol. **3**, 135 und 434. 1899—1900; **4**, 178 und 423. 1900—1901. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **87**, 594. 1901; **103**. 1904 u. a. Publikationen. Eine Übersicht über die Arbeiten über künstliche Parthenogenese findet man in *Loebs* Buch: Die chemische Entwicklungserregung des tierischen Eies. Berlin 1909 und in seinem Vortrag: „Das Wesen der formativen Reizung. Berlin 1909. — [5]) *Delage* et *Goldsmith*, La parthénogenese naturelle et experimentale. Paris: Flammarion 1913. — [6]) *Lillie, R. S.*, Journ. of exp. zool. **5**. 1908. — [7]) *Herlant, M.*, Arch. de biol. **30**. 1920. — [8]) *Rohdenburg, G. L.*, Journ. of cancer research **93**. 1924, stellt eine neue Krebstheorie auf, welche sich auf *Loebs* spezielle Methode der künstlichen Parthenogenese von Seeigeleiern stützt. Dabei kennt *Rohdenburg* nur die eine Methode mit Säuren und hypertonischen Salzlösungen. Diese ist aber nur eine unter vielen. Deshalb ist auch *Rohdenburgs* Schlußfolgerung zweifelhaft, nämlich daß „*Neoplasie ein Zustand* ist, welcher durch Störung des Salzstoffwechsels zustande kommt, infolge deren die Zelle *hypermineralisiert* wird." — [9]) Siehe z. B. *Wullstein* und *Wilms*, Lehrbuch der Chirurgie. 2. Aufl. **2**, 97. 1914. — [10]) *Kraus, F.*, Die Wirkung des Ca im Kreislauf. Dtsch. med. Wochenschr. **46**, 201. 1920; *Kraus, F.* und *S. G. Zondek*, Rolle der Elektrolyte beim Herzschlag usw. Klin. Wochenschr. **1**, 996. 1922; Dies. Autoren, Durchtränkungsspannung, Bedeutung der Elektrolyte. Klin. Wochenschr. **1**, 1773. 1922; *Kraus, F., S. G. Zondek, W. Arnoldi* und *E. Wollheim*, Stellung der Elektrolyte im Organismus. Klin. Wochenschr. **3**, 375. 1924. — [11]) *Clowes* und *Frisbie*, Rate of growth, age and K- and Ca-conten of mouse tumors. Americ. journ. of physiol. **14**, 173. 1905. — [12]) *Waterman, N.*, Das Tumorproblem und die anorganische Chemie. Arch. néderland. de physiol. de l'homme et des anim. **5**, 305. 1921. — [13]) *Waterman, N.*, Physikalisch-chemische Untersuchungen über das Carcinom. Biochem. Zeitschr. **133**, 538. 1922. — [14]) Resp. im tumorkranken Organismus. — [15]) *Waterman, N.*, Physikalisch-chemische Untersuchungen über Krebs; l. c.; Siehe auch von demselben Autor, Elektrochemische Carcinomuntersuchungen. Nederlandsch tijdschr. v. geneesk., 1. u. 2. Hälfte **66**, 1. 1922. —

[16]) *Warburg, O., K. Posener* und *E. Negelein*, Stoffwechsel der Carcinomzelle. Biochem. Zeitschr. **152**, 309. 1924; auch *O. Warburg*, Klin. Wochenschr. **4**, 534. 1925. — [17]) *Nuzum, John*, The experimental production of metastazing carcinoma in the breast of the dog and of primary epithelioma in man by repeated inoculation of a micrococcus isolated from human breast cancer. Surg., gynecol. a. obstetr. **40**, 343. 1925. — [18]) *Bierich, R.* und *A. Rosenboom*, Biochemie der Krebsbildung. Biochem. Zeitschr. **152**, 193. 1925. — [19]) *Dubard*, Magnesie and cancer. Bull. de l'acad. de méd. **3**, **79**, 295. 1918.. — [20]) *Itami, Shigemitsu*, Magn. and cancer. Journ. of the Americ. med. assoc. **72**, 934. 1919. — [21]) *Borrel, A., A. de Coulon* et *L. Boez*, Action de differents métaux (spécialement de plomb) sur les tumeurs greffés par l'ionotherapie. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **87**, 1118. 1922. — [22]) *Reding, R.* et *A. P. Dustin*, Influence des injections intramusculaires de $MgSO_4$ sur les recidives et les métastases carcinomateuses. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **88**, 301. 1923. — [23]) *Reding, R.* und *A. Slosse*, Action du $MgSO_4$ et du Mg métallique sur le métabolisme. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **88**, 644. 1923. — [24]) *Slosse, A.* et *R. Reding*, Action des ions métalliques sur les néoplasies. Bulletin de l'academie royale de médicine de Belgique Ser. 5, **4**, 268. 1924; von demselben Verf. La technique de l'administration des Ions dans la néoplasie. Veröffentlicht in derselben Zeitschrift **5**, 166. 1925.

Lebenslauf.

Ich bin 1885 in Berlin geboren. Zunächst studierte ich Chemie, bestand 1905 in Berlin die Verbandsprüfung, 1907 wurde ich in Karlsruhe Diplom-Ingenieur, 1908 daselbst „mit Auszeichnung" Doktor-Ingenieur. Damals war ich Assistent von F. Haber und speziell für physikalische Chemie interessiert. 1911 ging ich an das Rockefeller Institut in New York als Assistent von J. Loeb, der mich in seinen originellen Ideenkreis und damit in die Biologie einführte. Damals begann ich auch das medizinische Studium, welches ich mit Unterbrechungen ca. 15 Jahre lang fortsetzte. Bis 1914 war ich in New York. Durch meine Teilnahme am Weltkrieg 1914—19 verlor ich diese Stellung, auch konnte ich nach Kriegsschluß in Deutschland keine akademische Tätigkeit finden, sondern hatte in der Industrie zu arbeiten. In dieser Zeit veröffentlichte ich meine Schrift über die Entstehung elektrischer Ströme und ihre künstliche Nachahmung durch synthetische organische Substanzen. Herr Geheimrat Kraus, welcher sich für diese Forschungen freundlichst interessierte, gestattete mir danach 1920 und 1921 in den Abendstunden in seiner II. medizinischen Klinik der Charité zu arbeiten, wo ich einige wissenschaftliche Arbeiten durchführte. Jan. 1922 erhielt ich eine Assistenten-Stelle am pharmakologischen Institut der Reichs-Universität zu Leiden/Holland.

Ende 1923 ging ich zunächst o h n e Stellung wieder nach New York. Ein Jahr später erhielt ich eine „assistant professorsbip" an der Medizinschule der Universität in Louisville, Kentucky, wo ich z. Zt. tätig bin.

1926 bestand ich noch die Promotions-Prüfung zum Dr. phil. in Berlin.

R. Beutner